

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

(51)

Int. Cl. 2:

C07 C 87/28

A 61 K 31/135

(19) BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES



PATENTAMT

Behörden

DT 25 41 184 A1

(11)

Offenlegungsschrift 25 41 184

(21)

Aktenzeichen: P 25 41 184.1

(22)

Anmeldetag: 16. 9. 75

(43)

Offenlegungstag: 15. 4. 76

(30)

Unionspriorität:

(32) (33) (31)

25. 9. 74 Ungarn CI-1510

(54)

Bezeichnung:

Neues Verfahren zur Herstellung von
N-(2-Benzhydryl-äthyl)-N-(1-phenyl-äthyl)-amin, seiner optisch aktiven
Antipoden und der Salze dieser Verbindungen

(71)

Anmelder:

Chinoi Gyogyszer- es Vegyeszeti Termek Gyara RT, Budapest

(74)

Vertreter:

Lotterhos, H.W., Dr.-Ing., Pat.-Anw., 6000 Frankfurt

(72)

Erfinder:

Harsany, Kalman, Dr.; Korbonits, Dezsö, Dr.; Kiss, Pal; Palosi, Enre;
Budapest

DT 25 41 184 A1

Patentanwalt Dr.-Ing. Löffelholz
6000 Frankfurt am Main
Annasstraße 19 - Telefon 55 50 61

2541184

Frankfurt (Main), d. 12. September 1975

Neues Verfahren zur Herstellung von N-(2-Benzhydryl-Äthyl)-N-(1-phenyl-Äthyl)-amin, seiner optisch aktiven Antipoden und der Salze dieser Verbindungen

Die Erfindung betrifft ein neues Verfahren zur Herstellung des bekannten N-(2-Benzhydryl-Äthyl)-N-(1-phenyl-Äthyl)-amins und seiner Salze. Die Erfindung betrifft weiterhin die neuen (+)- und (-)-N-(2-Benzhydryl-Äthyl)-N-(1-phenyl-Äthyl)-amine und deren Salze.

Das N-(2-Benzhydryl-Äthyl)-N-(1-phenyl-Äthyl)-amin wird unter der Bezeichnung Phendilin zur Behandlung von an Angina pectoris leidenden Kranken beziehungsweise von

609816/1092

Menschen, die einen Herzinfarkt überlebt haben, in steigendem Maße in der Praxis angewendet. Die Verbindung wird auch präventiv angewendet, um die Ausbildung dieser krankhaften Prozesse zu verhindern. Die pharmakologische Wirkung des Phendilins findet ihre Erklärung teilweise darin, daß der Stoffwechsel des Herzmuskels angeregt wird, teilweise darin, daß eine Verbesserung der Blutversorgung der iscemischen Gebiete eintritt.

Ein Verfahren zur Herstellung des Phendilins ist in der ungarischen Patentschrift Nr. 150 534 beschrieben. Die Verbindung hat ein Asymmetriezentrum und liegt daher als aus rechts- beziehungsweise linksdrehenden optischen Antipoden bestehendes Racemat vor. Die Reindarstellung der Antipoden beziehungsweise ihre Trennung voneinander hat für biologische Untersuchungen Bedeutung. Die naheliegendste und an sich bekannte Lösung dafür ist die Racemattrennung der racemen Base mit Hilfe einer optisch aktiven Säure. Die Phendilin-Base bildet jedoch mit den den Hauptteil der optisch aktiven Säuren ausmachenden Carbonsäuren keine Salze. Auch wenn das Problem der Racemattrennung gelöst wäre, so ist doch keine Möglichkeit für die Bestimmung der absoluten Konfiguration vorhanden.

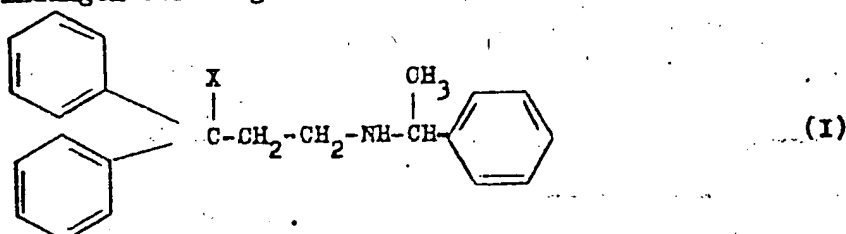
Die Erfindung beruht auf dem Grundgedanken, das Phendilin aus gewünschtenfalls optisch aktivem, über definierte absolute Konfiguration verfügendem α -Phenyl-Äthylamin mittels einer das Asymmetriezentrum nicht berührenden Synthese aufzubauen. Bei der Ausführung dieses erfinderischen Gedankens werden nur Syntheseschritte angewendet, die keine Gefahr der Racematbildung in sich bergen. Die durch das oben zitierte eigene frühere Patent geschützte Lösung, gemäß welcher von α -Phenyl-Äthylamin ausgegangen und die Schiff'sche Base gebildet wird, ist wegen der prinzipiellen Möglichkeit einer Tautomerie der Schiff'schen Base

609816/1092

daher nicht geeignet.

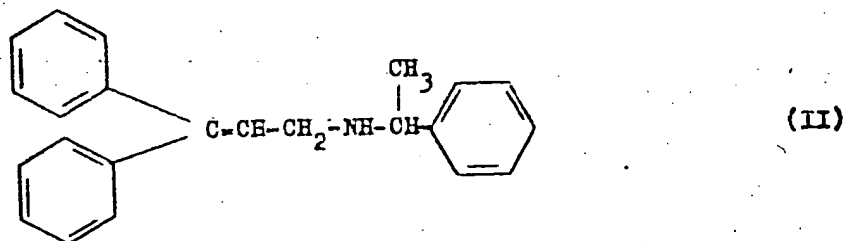
Gegenstand der Erfindung ist nun ein Verfahren zur Herstellung von N-(2-Benzhydryl-Äthyl)-N-(1-phenyl-Äthyl)-amin und seiner Salze. Erfindungsgemäß wird so vorgegangen, daß man

- a) α -Phenyl-Äthylamin mit reaktionsfähigen Estern des 3,3-Diphenylpropylalkohols umsetzt, oder
- b) das Säureamid aus α -Phenyl-Äthylamin und 3,3-Diphenylpropionsäure reduziert, oder
- c) Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



worin X für Halogen steht, reduziert, oder

- d) die Verbindung der Formel (II)



reduziert,

und die erhaltene Verbindung gewünschtenfalls zu ihrem Salz umsetzt.

Das erfindungsgemäße Verfahren ermöglicht nicht nur die Herstellung der optisch aktiven Isomeren, sondern ist darüber hinaus auch ein neues Syntheseverfahren für die als Racemat vorliegende Zielverbindung. Mit dem erfindungsgemäßen Verfahren werden äußerst reine Produkte erhalten, und das ist für die Erforschung der biologischen Möglichkeiten einer Anwendung von hoher Bedeutung. So können zum Beispiel markierte Moleküle hergestellt werden.

Die Variante a) des erfindungsgemäßen Verfahrens wird zweckmäßig so ausgeführt, daß man mit Halogeniden oder Sulfonsäureestern halogeniert. Besonders geeignet sind 3,3-Diphenylpropyl-

609816/1092

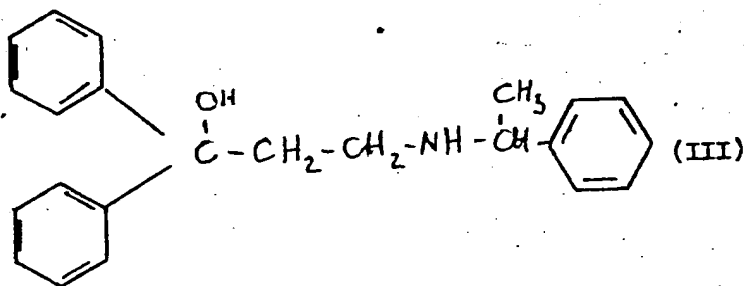
- 4 -

bromid oder 3,3-Diphenyl-propan-1-ol-tosylat. Als Lösungsmittel können Kohlenwasserstoffe, Ketone, vorzugsweise Aceton, oder niedere Alkohole verwendet werden. Notwendigenfalls werden auch Säureakzeptoren, zum Beispiel Hydrogencarbonate oder Carbonate, eingesetzt. Als Reaktionsmedium dient zweckmäßig Toluol.

Die Reduktion gemäß der Verfahrensvariante b) wird vorzugsweise mit komplexen Metallhydriden ausgeführt, in erster Linie mit Lithium-Aluminium-Hydrid. Als Reaktionsmedium wird vorzugsweise Dioxan verwendet.

Als erster Schritt bei den Verfahrensvarianten c) und d) kann durch Addition von Äthylacrylat an α -Phenyl-Äthyl-amin der N-(1-Phenyl-Äthyl)- β -alanin-Äthylester hergestellt werden. Die Addition wird bei 20-140 °C ohne Lösungsmittel durchgeführt und das Produkt mittels Destillation abgetrennt.

Dieser β -Aminosäureester wird mit Phenyl-magnesium-halogenid grignardisiert, wobei ein tertiärer Alkohol der Formel (III)



entsteht. Bei dieser Reaktion wird das Grignard-Reagens zweckmäßig im Überschuß eingesetzt. Aus dem erhaltenen tertiären Alkohol kann das gewünschte Propylamin-Derivat auf zwei verschiedenen Wegen erhalten werden.

Einmal kann aus dem tertiären Alkohol (III) durch Wasserentzug das Alanin-Derivat der Formel (II) gebildet werden. Der

609816/1092

Wasserentzug wird zweckmäßig mit starken konzentrierten Mineralsäuren in Essigsäure als Reaktionsmedium durchgeführt.

Zum zweiten kann aus dem tertiären Alkohol (III) durch Austausch der Hydroxylgruppe gegen Halogenatom ein Aminhydrohalogenid der allgemeinen Formel (I) gebildet werden.

Dieser Prozeß wird zweckmäßig mit einem Acetylhalogenid, vorzugsweise dem Chlorid, als halogensubstituierende Verbindung durchgeführt. Als Lösungsmittel können Kohlenwasserstoffe, zum Beispiel Benzol, verwendet werden.

Die durch die weiteren Umsetzungen des tertiären Alkohols erhaltenen Intermediäre werden durch Reduktion zu dem gewünschten Propylamin umgesetzt. Die Reduktion kann als katalytische Hydrierung, in erster Linie mit Palladiumaktivkohle als Katalysator, ausgeführt werden. Zur reduktiven Entfernung des Halogens können auch Metalle, in erster Linie Zinkstaub, verwendet werden.

Die mit dem beschriebenen Verfahren hergestellten Verbindungen können gewünschtenfalls zu ihren Salzen umgesetzt werden. Dies trifft sowohl für die racemische Form wie auch für die optisch aktiven Formen zu.

Das (+)- beziehungsweise das (-)-N-(2-Benzhydryl-Äthyl)-N-(1-phenyl-Äthyl)-amin kann zu mit anorganischen oder organischen Säuren gebildeten Säureadditionssalzen umgesetzt werden. Zur Salzbildung können zum Beispiel Salzsäure, Bromwasserstoff, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Salpetersäure und organische Sulfonsäuren eingesetzt werden. Die Salzbildung kann in an sich bekannter Weise durch Umsetzung desamins mit einer ungefähr Äquimolaren Menge der entsprechenden Säure in einem geeigneten organischen Lösungsmittel durchgeführt werden.

Die optisch aktiven N-(2-Benzhydryl-Äthyl)-N-(1-phenyl-Äthyl)-amine und deren Salze besitzen wertvolle pharmakodynamische Eigenschaften und können sowohl zur Behandlung wie auch zur Prophylaxe von Angina pectoris und anderen Herzkrankheiten

609816/1092

verwendet werden. Die genannten optisch aktiven Verbindungen können in der Pharmazie in Form von Präparaten eingesetzt werden, die den Wirkstoff und geeignete inerte feste oder flüssige Trägerstoffe enthalten. Die Präparate können in fester (zum Beispiel Tabletten, Kapseln, Dragees, Suppositorien) oder flüssiger Form (zum Beispiel Lösungen, Emulsionen, Suspensionen) vorliegen. Als Träger können zum Beispiel Wasser, Polyalkylenglycole, Stärke, Magnesiumstearat, Calciumcarbonat usw. verwendet werden. Die Präparate können ferner auch Hilfsstoffe (zum Beispiel Dispergiermittel, Emulgiermittel, Puffer usw.) und/oder weitere pharmazeutisch wertvolle Verbindungen enthalten.

Die Herstellung der pharmazeutischen Präparate erfolgt nach den in der pharmazeutischen Industrie üblichen Methoden.

Das erfindungsgemäße Verfahren wird an Hand der folgenden Beispiele näher erläutert, ohne daß es indessen auf diese Beispiele beschränkt bliebe.

Beispiel 1

2,75 g (0,01 Mol) 3,3-Diphenyl-propylbromid und 1,21 g (0,01 Mol) 1-Phenyl-Äthyl-amin werden in 50 ml Toluol gelöst. Die Lösung wird in einem Rundkolben am Rückfluß 5 Stunden lang gekocht. Das Lösungsmittel wird entfernt und der Eindampfrückstand kristallisiert. Man erhält 2,5 g (63,1 %) N-(2-Benzhydryl-Äthyl)-N-(1-phenyl-Äthyl)-amin-hydrobromid, das bei 208-210 °C schmilzt.

Analyse für $C_{23}H_{26}NBr$ (M = 396,37)

Berechnet:	C: 69,68 %	H: 6,61 %	N: 3,52 %	Br: 20,16 %
gefunden:	C: 69,57 %	H: 6,52 %	N: 3,48 %	Br: 19,94 %

Beispiel 2

4,5 g (0,118 Mol) Lithiumaluminiumhydrid werden in 200 ml absolutem Dioxan suspendiert und zu der Suspension in kleinen Portionen 6,59 g (0,02 Mol) N-(1-Phenyl-Äthyl)-3,3-diphenyl-propionsäureamid gegeben. Das Reaktionsgemisch wird 6 Stunden lang

609816/1092

- 7 -

gekocht und dann auf 15-20 °C gekühlt. Bei dieser Temperatur werden tropfenweise zuerst 4,5 ml Wasser, dann 4,5 ml 10 %-ige Natronlauge und schließlich noch 30 ml Wasser zugegeben. Der anorganische Niederschlag wird abgesaugt und die Lösung unter vermindertem Druck eingedampft. Der Eindampfrückstand wird in 40 ml Äthanol gelöst und der pH-Wert der Lösung mit salzsaurem Äthylacetat auf 2 eingestellt. Man erhält 5,8 g N-(2-Benzhydryl-Äthyl)-N-(1-phenyl-Äthyl)-aminhydrochlorid, das nach Umkristallisieren aus absolutem Alkohol bei 196-197 °C schmilzt.

Analyse für $C_{23}H_{26}NOCl$ (M = 531,91)

Berechnet: C: 78,49 % H: 7,44 % N: 3,98 % Cl: 10,07 %

Gefunden: C: 78,45 % H: 7,40 % N: 3,95 % Cl: 10,10 %

Beispiel 3

44,26 g (0,2 Mol) N-(1-Phenyl-Äthyl)-β-alanin-Äthylester werden in 100 ml wasserfreiem Äther gelöst. Diese Lösung wird in die Ätherische Lösung des aus 125,6 g (0,8 Mol) Brombenzol und 19,2 g Magnesiumspänen bereiteten Grignard-Reagens eingetropft. Während des Zusetzens wird gekühlt. Anschließend wird das Gemisch drei Stunden lang gekocht. Danach werden dem Gemisch langsam 300 ml 10 %-ige Ammoniumchloridlösung zugesetzt, dann wird mit Ammoniumhydroxyd alkalisch gemacht. Die Ätherische Phase wird abgetrennt, die wässrige Phase wird mit 3 x 250 ml Chloroform extrahiert. Die Ätherische Phase wird mit dem Chloroform vereinigt und die Lösung eingedampft. Man erhält 1,1-Diphenyl-3-N-(1-phenyl-Äthyl)-aminopropan-1-ol. Das Produkt zeigt im IR-Spektrum keine Carbonyl-Bande. Der Eindampfrückstand ist zur weiteren Aufarbeitung geeignet.

Beispiel 4

33,14 g (0,1 Mol) des gemäß Beispiel 3 erhaltenen Aminoalkohols werden in einem Gemisch aus 200 ml Eisessig und 60 ml conc. Salzsäure 30 Minuten lang gekocht. Die Lösung wird im Vakuum eingeengt, mit Wasser verdünnt und dann mit Ammoniumhydroxydlösung alkalisch gemacht. Durch Extraktion mit Äther wird 1,1-Diphenyl-3-N-(1-phenyl-Äthyl)-aminopropan-1 gewonnen. Das

609816/1092

Produkt fällt in Form eines Öles an, das im IR-Spektrum keine OH-Bande zeigt.

Beispiel 5

3,13 g (0,01 Mol) des gemäß Beispiel 4 hergestellten Allylamins werden in 0,5 g HCl enthaltendem Salzsäuren, absolutem Äthylalkohol bei atmosphärischem Druck und Zimmertemperatur in Gegenwart von Palladiumaktivkohle hydriert. Nach der Aufnahme von 30 ml (ca. 0,009 Mol) Wasserstoff wird der Katalysator abfiltriert und die Lösung eingedampft. Das zurückbleibende N-(2-Benzhydryl-Äthyl)-N-(1-phenyl-Äthyl)-amin-hydrochlorid wird aus einem Alkohol-Wasser-Gemisch umkristallisiert.

Beispiel 6

7,33 g (0,02 Mol) 1,1-Diphenyl-propan-3-ol-tosylat und 4,85 g (0,04 Mol) (-)-1-Phenyl-Äthylamin werden in 50 ml absolutem Alkohol gelöst. Die Lösung wird drei Stunden lang gekocht. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels wird der Eindampfrückstand in 100 ml Chloroform gelöst und die Lösung mit 300 ml Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und dann eingedampft. Der Eindampfrückstand wird in 40 ml Äthylacetat gelöst und mit salzsaurem Äthylacetat auf pH 2 eingestellt. 4,98 g (-)-N-(2-Benzhydryl-Äthyl)-N-(1-phenyl-Äthyl)-amin-hydrochlorid werden erhalten. Das aus absolutem Alkohol umkristallisierte Produkt schmilzt bei 196-197 °C.

Spezifischer Drehwinkel: $[\alpha]_D^{20} = -33^\circ$ (c=2%, Methanol).

Analyse für $C_{23}H_{26}NCl$ (M = 351,91)

Berechnet:	C: 78,49 %	H: 7,44 %	N: 3,98 %	Cl: 10,07 %
gefunden:	C: 78,48 %	H: 7,56 %	N: 3,91 %	Cl: 9,95 %

Beispiel 7

7,33 g (0,02 Mol) 1,1-Diphenyl-propan-3-ol-tosylat und 4,85 g (0,04 Mol) (+)-1-Phenyl-Äthylamin werden in 50 ml absolutem Alkohol gelöst. Die Lösung wird drei Stunden lang gekocht. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels wird der Eindampfrückstand in 100 ml Chloroform gelöst und die Lösung mit 300 ml Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und dann eingedampft. Der Eindampfrückstand wird in

609816/1092

40 ml Äthylacetat gelöst und mit salzsaurem Äthylacetat auf pH 2 eingestellt. 4,9 g (+)-N-(2-Benzhydryl-Äthyl)-N-(1-phenyl-Äthyl)-amin-hydrochlorid werden erhalten. Das Produkt schmilzt nach Umkristallisieren aus absolutem Alkohol bei 196-197 °C.

Spezifischer Drehwinkel: $[\alpha]_D^{20} = +33^\circ$ (c=2%, Methanol).

Analyse für $C_{23}H_{26}NCl$ (M = 351,91)

Berechnet: C: 78,49 % H: 7,44 % N: 3,98 % Cl: 10,07 %

gefunden: C: 78,31 % H: 7,42 % N: 3,96 % Cl: 10,13 %.

Beispiel 8

Man verfährt auf die im Beispiel 2 beschriebene Weise mit dem Unterschied, daß als Ausgangsstoff 6,59 g (0,02 Mol) (+)-N-(1-Phenyl-Äthyl)-3,3-diphenyl-propionsäureamid verwendet werden. 5,8 g (+)-N-(2-Benzhydryl-Äthyl)-N-(1-phenyl-Äthyl)-amin-hydrochlorid werden erhalten. Das aus absolutem Alkohol umkristallisierte Produkt schmilzt bei 196-197 °C.

Spezifischer Drehwinkel: $[\alpha]_D^{20} = +33^\circ$ (c = 2%, Methanol).

Der Ausgangsstoff wird wie folgt hergestellt:

3,63 g (0,03 Mol) (+)-1-Phenyl-Äthylamin werden in 100 ml über Calciumchlorid getrocknetem Aceton gelöst und der Lösung 2,52 g (0,03 Mol) Natriumhydrogencarbonat zugesetzt. Zu der erhaltenen Suspension wird unter Rühren eine Lösung von 2,32 g (0,03 Mol) 3,3-Diphenyl-propionsäurechlorid in 25 ml wasserfreiem Aceton zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird bei 28 °C 30 Minuten lang gerührt und dann in 300 ml Wasser eingegossen. Innerhalb kurzer Zeit scheidet sich ein kristalliner Niederschlag ab. Dieser wird abgesaugt, mit 25 ml Wasser gewaschen, getrocknet und aus 50 ml Cyclohexan umkristallisiert. Es werden 6,55 g (+)-N-(1-Phenyl-Äthyl)-3,3-diphenyl-propionsäureamid erhalten, das nach Umkristallisieren aus Cyclohexanon bei 99-103 °C schmilzt.

Spezifischer Drehwinkel: $[\alpha]_D^{20} = +39^\circ$

Analyse für $C_{23}H_{23}NO$ (M = 329,42)

Berechnet: C: 83,45 % H: 7,03 % N: 4,25 %

gefunden: C: 83,72 % H: 6,96 % N: 4,23 %.

609816/1092

Beispiel 9

Es wird auf die im Beispiel 2 beschriebene Weise gearbeitet mit dem Unterschied, daß als Ausgangsstoff 6,59 g (0,02 Mol) (-)-N-(1-Phenyl-Äthyl)-3,3-diphenyl-propionsäureamid verwendet werden. Man erhält 5,8 g (-)-N-(2-Benzhydryl-Äthyl)-N-(1-phenyl-Äthyl)-amin-hydrochlorid, das nach Umkristallisieren aus absolutem Alkohol bei 196-197 °C schmilzt.

Spezifischer Drehwinkel: $[\alpha]_D^{20} = -33^\circ$ (c=2%, Methanol).

Der Ausgangsstoff wird folgendermaßen hergestellt:

2,78 g (0,023 Mol) (-)-1-Phenyl-Äthylamin werden in 100 ml über Calciumchlorid getrocknetem Aceton gelöst und der Lösung 1,93 g (0,023 Mol) Natriumhydrogencarbonat zugesetzt. Der erhaltenen Suspension wird unter Rühren eine Lösung von 5,6 g (0,023 Mol) 3,3-Diphenyl-propionsäurechlorid in 20 ml wasserfreiem Aceton tropfenweise zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird bei 28 °C eine halbe Stunde lang gerührt und dann in 300 ml Wasser eingegossen. Ein kristalliner Niederschlag scheidet sich aus, welcher abfiltriert, mit 25 ml Wasser gewaschen, getrocknet und aus 40 ml Cyclohexan umkristallisiert wird. Man erhält 5,00 g (-)-N-(1-phenyl-Äthyl)-3,3-diphenyl-propionsäureamid, das bei 99-103 °C schmilzt.

Analyse: $C_{23}H_{23}NO$ (M = 329,42)

Berechnet: C: 83,85 % H: 7,03 % N: 4,25 %

gefunden: C: 83,79 % H: 6,98 % N: 4,19 %

Spezifischer Drehwinkel: $[\alpha]_D^{20} = -39^\circ$.

Übersicht der pharmakologischen Wirkungen der Verbindungen

Rei- spiel	Spasmolyse gegen BaCl ₂ am isol. Meersch.ileum /% Kontrolle/	Femorals- Blutdruck. Flow /A.fem./ an narkotisierten Katzen /%Kontr./	Hypnotische Wirkung Hexo- barbital-Po- tenzierung /% Kontroll/	Inotropie am isol. Ratten- herzen /%Kontr./	
1,2,3,6	-48%	+14%	-30%	0	-22%
7,9	-44%	0	-44%	26%	+12%
8	-53%	35%	-19%	123%	0

Übersicht der pharmakologischen Wirkungen der Verbindungen

Bei- spiel	Reserpin-Anta- gonismus	LD 50 Maus	Nicotin-Anta- gonismus	Amphetamin- Antagonis- mus /Hyper- motilität -Maus- /%Kontr./	Histamin am isol. Meersch. Ileum -Maus- /%Kontr./	Antagonismus Meersch. Broncho- Konstriktion /%Kontrolle/
	Rectal Aufhe- bung der Ptosis /%Kon- trolle/	oral /mg/kg/	am isolierten Meersch. Ileum /%Kontrolle/			
1,2,3,6	61%	Ø	1020	-45%	55%	-57% -30%
7,9	185%	+	918	-75%	79%	-53% -19%
8	Ø	+	2514	-97%	82%	-49% -10%

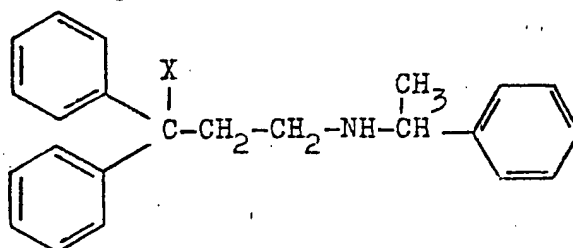
609816/1092

COPY

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von N-(2-Benzhydryl-Äthyl)-N-(1-phenyl-Äthyl)-amin und seiner Salze, dadurch gekennzeichnet, daß man

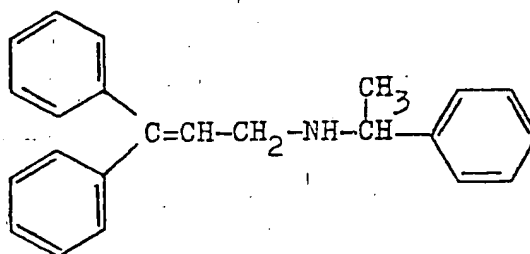
- a) α-Phenyl-Äthylamin mit reaktionsfähigen Estern des 3,3-Diphenylpropylalkohols umsetzt, oder
- b) das Säureamid aus α-Phenyl-Äthylamin und 3,3-Diphenylpropionsäure reduziert, oder
- c) Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



(I)

worin X für Halogen steht, reduziert, oder

- a) die Verbindung der Formel



(II)

reduziert,

und die erhaltene Verbindung gewünschtenfalls zu ihrem Salz umsetzt.

2. Verfahren nach Anspruch 1 b), dadurch gekennzeichnet, daß man die Reduktion mit einem komplexen Metallhydrid, vorzugsweise mit Lithiumaluminiumhydrid, vornimmt und als Reaktionsmedium Dioxan verwendet.

3. (+)-N-(2-Benzhydryl-Äthyl)-N-(1-phenyl-Äthyl)-amin und seine Salze, insbesondere das Hydrochlorid.

4. (-)-N-(2-Benzhydryl-Äthyl)-N-(1-phenyl-Äthyl)-amin und seine Salze, insbesondere das Hydrochlorid.

5. Verfahren zur Herstellung von (+)-N-(2-Benzhydryl-Äthyl)-N-(1-phenyl-Äthyl)-amin und seinen Salzen, dadurch gekennzeichnet, daß man (+)-1-Phenyl-Äthylamin mit einem reaktionsfähigen Ester

609816/1092

COPY

des 3,3-Diphenyl-Äthylamins, vorzugsweise mit 1,1-Diphenylpropan-3-ol-tosylat, umgesetzt oder (+)-N-(1-Phenyl-Äthyl)-3,3-diphenyl-propionsäureamid reduziert und gewünschtenfalls das erhaltene optisch aktive Amin in ein Säureadditionssalz, vorzugsweise das Hydrochlorid, überführt.

6. Verfahren zur Herstellung von (-)-N-(2-Benzhydryl-Äthyl)-N-(1-phenyl-Äthyl)-amin und seinen Salzen, dadurch gekennzeichnet, daß man (-)-1-Phenyl-Äthylamin mit einem reaktionsfähigen Ester des 3,3-Diphenyl-propylalkohols, vorzugsweise mit 1,1-Diphenylpropan-3-ol-tosylat, umgesetzt oder (-)-N-(1-Phenyl-Äthyl)-3,3-diphenyl-propionsäureamid reduziert und gewünschtenfalls das erhaltene optisch aktive Amin in ein Säureadditionssalz, vorzugsweise das Hydrochlorid, überführt.

7. Verfahren nach einem der Ansprüche 5 oder 6, dadurch gekennzeichnet, daß man die Reduktion mit einem komplexen Metallhydrid, vorzugsweise mit Lithiumaluminiumhydrid in Dioxan ausführt.

8. Pharmazeutische Präparate, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Wirkstoff (+)- oder (-)-N-(2-Benzhydryl-Äthyl)-N-(1-phenyl-Äthyl)-amin oder dessen Säureadditionssalz, vorzugsweise das Hydrochlorid, und geeignete inerte feste oder flüssige Trägerstoffe enthalten.

9. Verfahren zur Herstellung von pharmazeutischen Präparaten, dadurch gekennzeichnet, daß man (+)- oder (-)-N-(2-Benzhydryl-Äthyl)-N-(1-phenyl-Äthyl)-amin oder dessen Säureadditionssalze mit inerten festen oder flüssigen Trägerstoffen vermischt und zu unmittelbar therapeutisch anwendbaren Präparaten formuliert.

609816/1092

ORIGINAL INSPECTED